
A METFORMINA NA INDUÇÃO DA OVULAÇÃO EM MULHERES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

METFORMIN IN THE INDUCTION OF OVULATION IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Luciene Gonçalves LIMA¹; Lilian Abreu FERREIRA²

1 - Acadêmica do curso de Farmácia da Faculdade Patos de Minas

2 - Docente Mestre em Ciências Farmacêuticas do Departamento de Farmácia da Faculdade Patos de Minas. Especialista em Farmacologia Clínica e Manipulação magistral. Graduação em Farmácia.

Autor para correspondência: lucienelima_91@hotmail.com

RESUMO:

A síndrome do ovário policístico é uma doença endócrina complexa, que tem como elementos principais o hiperandrogenismo e a anovulação crônica. Constitui uma das desordens endócrinas mais comuns em mulheres com idade fértil, e a grande maioria apresenta aumento da resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória. O tratamento apresenta uma ampla gama de agentes terapêuticos incluindo os sensibilizadores de insulina, como a metformina. São relatados benefícios no seu uso havendo um aumento dos ciclos menstruais, melhoria na ovulação e redução dos níveis androgênicos. Assim, o objetivo do estudo foi realizar uma investigação qualitativa e bibliográfica acerca das evidências clínicas de uso da metformina no tratamento da síndrome dos ovários policísticos através de uma busca nas bases de dados *Pubmed* e *Cochrane*. O período de busca foi de 2006 em diante, incluindo ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises de ensaios clínicos. Foi possível concluir que a resistência à insulina desempenha um papel na síndrome do ovário policístico e que a metformina pode ter um efeito favorável em determinados grupos de mulheres. Entretanto, evidências favorecendo o uso de metformina em substituição ao citrato de clomifeno são insuficientes. A associação da metformina e citrato de clomifeno deve ser considerada em pacientes resistentes ao clomifeno.

Palavras-chave: Síndrome do Ovário Policístico, Metformina, Hiperandrogenismo.

ABSTRACT:

Polycystic ovarian syndrome is a complex endocrine disease, which is characterized by hyperandrogenism and chronic anovulation. It is one of the most common endocrine disorders in women of childbearing age, and the vast majority have increased insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia. The treatment features a wide range of therapeutic agents including insulin sensitizers, such as metformin. Benefits are reported in its use with an increase in menstrual cycles, improvement in ovulation and reduction of androgenic levels. Thus, the objective of the study was to conduct a qualitative and bibliographical investigation about the clinical evidence of the use of metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome through a search in the databases, *Pubmed* and *Cochrane*. The research was from 2006 onwards, including randomized clinical trials, systematic reviews and meta-analyses of clinical trials. It was possible to conclude that

insulin resistance plays a role in polycystic ovary syndrome and that metformin may have a favorable effect on certain groups of women. However, evidences favoring the use of metformin instead of clomiphene citrate are insufficient. The combination of metformin and clomiphene citrate should be considered in patients resistant to clomiphene.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome, Metformin, Hyperandrogenism.

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma doença endócrina complexa, que tem como elementos principais o hiperandrogenismo e a anovulação crônica. Constitui uma das desordens endócrinas mais comuns em mulheres com idade fértil, afetando cerca de 18%, baseando-se nos critérios de Rotterdam, em comparação às antigas taxas de 6 a 10%. Apresenta quadro clínico bastante heterogêneo, caracterizando-se por irregularidade menstrual ou amenorreia e uma ampla gama de achados decorrentes do hiperandrogenismo, como o hirsutismo, acne, alopecia e seborreia. A grande maioria das mulheres portadoras da SOP apresenta aumento da resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória, sendo que aproximadamente 75% são obesas. (MOURA et al., 2011; PEREIRA et al., 2015; HASHIM, 2016).

O tratamento da SOP apresenta ampla terapêutica, contendo agentes sensibilizadores de insulina tais como a metformina. As indicações deste fármaco têm aumentado nos últimos anos, à medida que mais estudos são desenvolvidos e artigos são publicados. Ainda que seja uma síndrome comum, a SOP manifesta-se de maneiras diversas nas mulheres e, por este motivo, seu tratamento deve ser individualizado. Até então ainda não há cura para a SOP, entretanto, com o diagnóstico correto e o controle adequado dos sintomas, é possível prevenir os problemas associados. (ANDRADE et al., 2014).

Uma melhora na sensibilidade à insulina pode trazer vários benefícios no tratamento da SOP, incluindo redução nos níveis de androgênio, melhora do hiperandrogenismo clínico, das anormalidades metabólicas, da ovulação e infertilidade e, assim, os agentes sensibilizadores da insulina, especialmente a metformina, têm sido utilizados como opção de tratamento em mulheres com SOP. (MOURA, 2011; NETO, 2015).

Deste modo, o objetivo do estudo foi realizar uma investigação qualitativa e bibliográfica acerca do uso da metformina no tratamento da síndrome dos ovários policísticos, baseado em evidências de ensaios clínicos.

2. METODOLOGIA

Uma busca na literatura abrangendo as línguas inglesa, portuguesa e espanhola foi conduzida na base de dados *Pubmed* e *Cochrane*, utilizando os termos '*metformin*', '*PCOS*' e '*polycystic ovary syndrome*'. A pesquisa foi realizada nos meses de novembro de 2016 a janeiro de 2017, com período de busca de 2006 em diante. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises de ensaios clínicos onde foram relatados desfechos reprodutivos, incluindo ovulação, gravidez, nascidos vivos e aborto espontâneo. Estudos pertinentes encontrados na lista de referências dos estudos por busca manual foram incluídos. Ainda de forma a complementar alguns conceitos abordados, revisões de atualização encontradas também na busca manual foram incluídas.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma endocrinopatia com maior incidência em mulheres na fase reprodutiva, sendo uma das principais causas de infertilidade por anovulação, responsável por cerca de 70% dos casos (PEREIRA et al., 2015; SOARES et al., 2016). Recentemente, tem sido reportada uma taxa de prevalência de cerca de 18%, baseando-se nos critérios de Rotterdam, em comparação as antigas taxas de 6 a 10%, as quais seguiam os critérios do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (HASHIM, 2016).

A SOP pode ser definida por três critérios, hiperandrogenismo, irregularidade menstrual/anovulação, e ovários com aparência policística à ultrassonografia. O diagnóstico se baseia nos critérios de Rotterdam, estabelecidos em 2004, onde é necessário apresentar pelo menos dois dos três critérios citados anteriormente, excluindo-se outras etiologias tais como a hiperplasia adrenal congênita, a síndrome de Cushing, tumores secretores de androgênios e doenças tireoidianas (VITEK et al, 2015; SOARES et al., 2016).

Além dessas manifestações, embora não seja parte específica do diagnóstico, estima-se que cerca de 75% das mulheres com SOP sofram de distúrbios metabólicos relacionados à resistência a insulina. Isto é observado sobretudo em mulheres obesas, muito embora também possa ser observado em mulheres de biotipo magro. (VITEK et al.,

2015; DE LEO et al., 2016).

A resistência insulínica desenvolvida com o tempo em mulheres com SOP, com conseqüente hiperinsulinemia compensatória, caracteriza-se pela diminuição da sensibilidade dos tecidos à ação da insulina e constitui um importante fator fisiopatológico. As células beta pancreáticas passam a não responder com conseqüente diminuição dos níveis de glicose, acarretando-se assim em diabetes tipo II. O excesso de insulina circulante estimula a secreção anormal dos hormônios luteinizantes (LH), assim como desencadeia outros fatores, nomeadamente a estimulação direta das células da teca-ovariana, com secreção do fator de crescimento similar a insulina I (IGF-1). O impacto dos níveis elevados de insulina e IGF-1 no ovário é a liberação de altos níveis de testosterona, ao mesmo tempo em que há uma supressão da produção da globulina carreadora de hormônios sexuais (SHBG), levando a uma maior disponibilidade das frações livres dos androgênios, que impedem o crescimento dos folículos ovarianos até a ovulação. Assim, há um acúmulo de folículos menores de 10 mm de diâmetro que não progredem até a ovulação. (JOHNSON, 2011; MOTTA et al, 2012; TROVÓ & TIYO, 2014).

O tratamento da SOP tradicionalmente tem como objetivo melhorar a fertilidade, diminuir as complicações da gravidez tais como diabetes mellitus gestacional e abortamento, promover a regularização do ciclo menstrual e minimizar os sinais e sintomas do hiperandrogenismo (SILVA et al., 2006). Não há fármaco especificamente aprovado pelo FDA para a indicação de SOP, e poucos medicamentos são aprovados para o tratamento dos sinais e sintomas comuns na SOP como menstruação irregular, acne e hirsutismo. Dada a escassez de opções, torna-se comum o uso *off-label* de medicamentos que foram aprovados para outras indicações. (VITEK et al., 2015).

Uma melhora na sensibilidade à insulina pode trazer vários benefícios no tratamento da SOP, incluindo uma diminuição nos níveis de androgênio, melhora do hiperandrogenismo clínico, das anormalidades metabólicas, da ovulação e infertilidade e, assim, os agentes sensibilizadores da insulina, especialmente a metformina, têm sido utilizados como opção de tratamento em mulheres com SOP. Embora ainda sem aprovação para essa indicação pelos órgãos reguladores, é usada de modo *off-label*. (VITEK et al., 2015; FIGUROVÁ et al., 2017).

3.2 Evidências sobre a eficácia da Metformina como Opção terapêutica na SOP

A metformina pertence à família das biguanidas e sua principal função é atuar sobre

a glicose hepática, sem modificar a secreção de insulina ou induzir hipoglicemia. A aplicabilidade terapêutica da metformina tem sido explorada e expandida para atuar sobre tecidos específicos, tais como o ovário, pois existe associação conhecida entre as concentrações de insulina e a infertilidade anovulatória. Doses de 1,5 g ao dia, por três meses, tendem a melhorar o estímulo ovulatório (MOTTA et al., 2012; SOARES et al., 2016). Ademais, há uma melhora das manifestações clínicas da SOP como o hirsutismo, pois a metformina age diretamente nas células tecais ovarianas, diminuindo a produção de androgênios. (TANG et al., 2012; HASHIM, 2016).

Mulheres que engravidam durante o período de uso de metformina apresentam taxas de diabetes gestacional e de abortos espontâneos menores, devido ao aumento dos níveis circulantes de IGF-1 e glicodelina, proteína secretada pelo endométrio, que exerce papel crítico durante a implantação do embrião e a manutenção gestacional. (SILVA et al., 2006).

Uma revisão da Cochrane de ensaios clínicos randomizados e controlados demonstrou que a metformina foi capaz de melhorar a taxa de ovulação e a taxa de gravidez, em comparação ao placebo ou a nenhum tratamento em mulheres com SOP, mas não alterou a taxa de nascidos vivos (TANG et al., 2012).

Em um estudo multicêntrico, randomizado (1:1), duplo-cego, controlado por placebo, trezentos e vinte mulheres com SOP e infertilidade anovulatória foram alocadas randomicamente para metformina (n = 160, obesas, 1000 mg duas vezes ao dia, não obesas, 500 mg + 1000 mg diários) ou doses idênticas de placebo (n = 160). De acordo com os autores, uma dose de 1500 mg é suficientemente eficiente para restaurar a ovulação na maioria das mulheres não obesas com SOP e para melhorar significativamente o hiperandrogenismo e a sensibilidade à insulina. A idéia de usar uma dose menor em pacientes não obesas foi minimizar possíveis efeitos colaterais e, portanto, abandonos. Após 3 meses de tratamento, o clomifeno foi combinado, se a ovulação não ocorresse. A metformina/placebo foram continuados até a 12ª semana, se ocorresse a gravidez. A análise mostrou que a metformina melhorou significativamente as taxas de gravidez e nascidos vivos (em comparação com placebo) em toda a população de estudo (53,6 vs. 40,4%, P = 0,006 / 41,9 vs. 28,8%, P = 0,014 respectivamente). O estudo mostrou que a metformina combinada ao clomifeno aumentou a chance de gravidez 1,6 vezes. (MORIN-PAPUNEN, 2012).

O clomifeno é superior à metformina como um agente de indução da ovulação (LEGRO et al., 2007; SIEBERT et al., 2012; SOYMAN et al., 2015). A taxa de gravidez e

nascidos vivos também são superiores com o clomifeno, comparado à metformina em mulheres obesas com SOP anovulatória (TANG et al., 2012). Em comparação com o padrão-ouro, o citrato de clomifeno, as vantagens potenciais da metformina incluem ausência de efeitos adversos antiestrogênicos, diminuição de gravidez múltipla e monitorização menos intensiva (HASHIM, 2016). De um modo geral, os efeitos adversos mais comuns em relação à metformina são os sintomas gastrointestinais. (URBANETZ et al., 2009).

Foi observado também em uma metanálise que mulheres não obesas que receberam metformina tiveram uma gravidez clínica mais elevada, mas não a taxa de ovulação por ciclo comparada com aquelas que receberam citrato de clomifeno. Os autores pontuaram que a metformina reduziu mais significativamente as concentrações de insulina em jejum nas mulheres não obesas com SOP (TANG et al., 2012). Em contra partida, em duas outras metanálises não foram encontradas diferenças significativas entre o clomifeno e a metformina em relação à taxa de gravidez, ovulação e nascidos vivos em mulheres não obesas com SOP. (JOHNSON, 2011; MISSO et al., 2013).

A associação da metformina e clomifeno, de acordo com o encontrado na literatura, foi capaz de melhorar a ovulação e a taxa de gravidez clínica, além de melhorar as taxas de fertilidade em mulheres obesas e também nas resistentes ao clomifeno (SIEBERT et al., 2012; TANG et al., 2012; WIESS & CLAPAUCH, 2014; SOYMAN et al., 2015; SOARES et al., 2016). Em um ensaio clínico randomizado realizado com 56 mulheres, a metformina combinada com o Clomifeno foi associada a uma melhora da taxa de gravidez (53,5%) em relação à monoterapia com o Clomifeno (28,5%). No grupo de mulheres que usaram apenas o citrato de clomifeno foram obtidas ovulações em 20 mulheres, 8 gestações e 1 aborto espontâneo. Ao passo que no grupo em que as mulheres utilizaram a associação do citrato de clomifeno com a metformina foram obtidas ovulações em 24 mulheres, 15 gestações e nenhum aborto (LEANZA et al., 2014).

Já em outro ensaio clínico randomizado, quando comparado o uso do clomifeno como monoterapia (grupo A) com a associação de clomifeno e metformina (grupo B), mais de 50% de 42 mulheres obtiveram melhoria nos ciclos (71.4% vs. 38.1%; $p=0.03$), aumento das taxas de ovulação (76.2% vs. 38.1%; $p=0.021$) e de concepção (66.6% vs. 28.6%, $p=0.01$) no grupo B. O grupo A recebeu 500 mg de metformina continuamente, três vezes ao dia a partir do primeiro ciclo, durante 6 meses ou até a confirmação da gravidez. (AYAZ et al., 2013).

Acrescenta-se que o tratamento combinado do clomifeno com a metformina melhora

melhora a taxa de nascidos vivos em comparação ao uso do clomifeno sozinho em mulheres resistentes a ele (PALOMBA et al., 2014; SOYMAN et al., 2015). Além desse tratamento, a combinação da metformina com o letrozole, fármaco da classe de inibidores de aromatase usados na terapia adjuvante e no tratamento do câncer de mama metastático, principalmente naqueles com receptor de estrogênio positivo, foi avaliada em um ensaio clínico randomizado cego com 98 pacientes. A combinação letrozole-metformina resultou em melhores taxas de gravidez (1 de 78 ciclos) em comparação a combinação clomifeno-metformina (4 de 70 ciclos) e também em menores taxas de abortos, porém as duas análises não tiveram significância estatística. Os autores consideraram que o letrozole pode ser uma alternativa para aquelas pacientes resistentes ao citrato de clomifeno. (DAYAR et al., 2011).

Analogamente ao citrato de clomifeno, os inibidores da aromatase reduzem o estímulo ao eixo hipotálamo-hipófise, porém diminuindo os níveis circulantes de estrogênio, ou aumentando a sensibilidade dos folículos ovarianos ao FSH. Os pacientes resistentes ao citrato de clomifeno possuem maior sensibilidade ao letrozole para induzir a ovulação, apresentando menores efeitos colaterais no espessamento endometrial e risco diminuído de gravidez múltipla comparada ao clomifeno. Porém, devido ao risco de malformações, seu uso é proibido em alguns países. (URBANETZ et al., 2009).

Assim também, o uso de metformina em mulheres com SOP submetidas à indução da ovulação com gonadotrofina foi avaliado. Em uma metanálise de 7 ensaios clínicos randomizados houve aumento nas taxas de gravidez, nascidos vivos, além de redução de 60% da taxa de cancelamento de ciclos nas mulheres com SOP resistentes ao citrato de clomifeno. A metformina foi dada em doses diárias de 1500 mg ou 1700 mg. (PALOMBA et al., 2014).

Em pacientes resistentes ao citrato de clomifeno, é recomendado o uso de gonadotrofinas, em especial o FSH recombinante, uma vez que não atua junto às células da teca. As gonadotrofinas hiperestimulam múltiplos folículos maduros e, conseqüentemente, os pacientes possuem maior risco de desenvolver síndrome do hiperestímulo ovariano. Estes pacientes apresentam uma elevada concentração de estradiol sérico, além de maiores taxas de cancelamento dos ciclos e menores taxas de gravidez. Assim sendo, o uso da metformina nas pacientes com SOP, que irão se submeter à estimulação ovariana para a fertilização in vitro, pode melhorar os efeitos decorrentes da hiperestimulação, além de melhorar as taxas de gestação. (TANG et al., 2012).

4. CONCLUSÃO

É amplamente aceito que a resistência à insulina desempenha um papel na SOP e que a metformina pode ter um efeito favorável em determinados grupos de mulheres com SOP. Entretanto, evidências favorecendo o uso de metformina em substituição ao citrato de clomifeno são insuficientes, e o citrato de clomifeno ainda representa o tratamento farmacológico de primeira linha para indução da ovulação em mulheres anovulatórias com SOP, como também mudanças no estilo de vida antes do início do tratamento de escolha.

A associação da metformina e citrato de clomifeno deve ser considerada em pacientes resistentes ao clomifeno. Já no o uso da metformina em mulheres com SOP submetidas à indução da ovulação com gonadotrofina, há evidências de aumento significativo das taxas de gravidez clínica e nascidos vivos, e ainda risco menor de ciclos cancelados.

5. REFERÊNCIAS

ANDRADE, A. M. M.; GARCÉS, A.G.; REYES, B.N. Metformina como base del tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. *MedPre. La Puntilla*, v. 4, n. 1, p.15-21, 2014.

AYAZ, A.; ALWAN, Y.; FAROOQ, M.U. Metformin-clomiphene citrate vs. clomiphene citrate alone: Polycystic ovarian syndrome. *J. Hum. Reprod. Sci. Mecca*, v. 6, n. 1, p. 15-8, 2013.

DAYAR, R.; JAVEDANI, M.; FALLAHZADEH, M. H. Metformin-letrozole in comparison with Metformin-clomiphene citrate in clomiphene-resistance PCOS patients undergoing IUI. *Iranian Journal of Reproductive Medicine. Yazd*, v. 9, n. 1, p. 31-36, 2011.

DE LEO, V. et al. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reproductive Biology and Endocrinology. Siena*, v. 15, n. 38, p. 1-17, 2016.

FIGUROVÁ, J. et al. The effect of alfalcidol and metformin on metabolic disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *Horm. Mol. Biol. Clin. Invest. Košice*, v. 29, n. 3, p. 85-91, mar. 2017.

HASHIM, H. A. Twenty years of ovulation induction with metformin for PCOS; what is the

best available evidence? Reproductive BioMedicine Online. Mansoura, v. 32, n. 1, p. 44-53, 2016.

JOHNSON, N. Metformin is a reasonable first-line treatment option for non-obese women with infertility related to anovulatory polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. Auckland, v. 51, n. 2, p. 125-129, abr. 2011.

LEANZA, et al. Ovulation induction with clomiphene citrate and metformin in women with polycystic ovary syndrome. Minerva Ginecol. Catania, v. 66, n. 3, p. 299-301, jun. 2014.

LEGRO, R. S. et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. N. Engl. J. Med. Boston, v. 356, n. 6, p. 551-66, fev. 2007.

MISSO, M. L. et al. Metformin versus clomiphene citrate for infertility in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. Update. Melbourne, v. 19, n. 1, p. 2-11, jan. 2013.

MORIN-PAPUNEN, L. et al. Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. J. Clin. Endocrinol. Metab. Tampere, v. 97, n. 5, p. 1492-5000, mai. 2012.

MOTTA, E. L. A.; DOMINGUES, T. S.; SOARES JÚNIOR, J. M. O uso de sensibilizadores de insulina no tratamento de infertilidade em pacientes com síndrome dos ovários policísticos (SOP). Rev. Bras. Ginecol. Obstet. São Paulo, v. 34, n. 3, p. 99-101, mar. 2012.

MOURA, H. H. G. et al. Síndrome do ovário policístico: abordagem dermatológica. An. Bras. Dermatol. Rio de Janeiro, v. 86, n. 1, p. 26-42, 2011.

NETO, E. M. R. Metformina: Uma Revisão da Literatura. Rev. Saúde e Pesquisa. Fortaleza, v. 8, n. 2, p. 355-362, 2015.

PALOMBA, S.; FALBO, A.; LA SALA, G.B. Metformin and gonadotropins for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. Reprod. Biol. Endocrinol. Reggio Emilia, v. 12, n. 3, p. 1-15, 2014.

PEREIRA, J. M.; SILVA V. O.; CAVALCANTI, D. S. P. Síndrome do Ovário Policístico: Terapia Medicamentosa com Metformina e Anticoncepcionais Orais. *Rev. Saúde & Ciência Em Ação. Aparecida de Goiânia*, v. 1, n.1, p. 26-42, jul. - dez. 2015.

SIEBERT, T. I. et al. Is metformin indicated as primary ovulation induction agent in women with PCOS? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol. Obstet. Invest. Tygerberg*, v. 73, p. 304–313, 2012.

SILVA, R. C.; PARDINI, D. P.; KATER, C. E. Síndrome dos ovários policísticos, síndrome metabólica, risco cardiovascular e o papel dos agentes sensibilizadores da insulina. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab. São Paulo*, v. 50, n. 2, p. 281-290, abr. 2006.

SOARES, D. O. Q. et al. Indicação de metformina em pacientes anovulatórias. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research. Ribeirão Preto*, v. 14, n. 1, p. 38-42, 2016.

SOYMAN, Z.; DEMIREL, E.; KELEKCI, S. Polycystic ovary syndrome and metformin. *Austin J. of Rep. Med. & Infet. Austin*, v. 2, n. 6, p. 1-4, 2015.

TANG, T.; LORD, J. M.; NORMAN, R.J. Insulin sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiroinositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligoamenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev. Hoboken*, v. 16, n. 5, p. 1-164, 2016.

TROVÓ, K. T.; TIYO, R. Uso de metformina no tratamento da infertilidade em mulheres que apresentam síndrome dos ovários policísticos. *Rev. Uningá Review. Maringá*, v. 20, n. 2, p. 43-47, 2014.

URBANETZ, A. A. et al. Síndrome do ovário policístico aspectos atuais das abordagens terapêuticas-parte 2. *Revista FEMINA. Rio de Janeiro*, v. 37, n. 6, p. 339-345, 2009.

VITEK, W.; ALUR, S.; HOEGGER, K. M. Off-label drug use in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril. Rochester*, v. 103, n. 3, p. 605- 611, mar. 2015.

WIESS, R. V.; CLAPAUCH, R. Infertilidade feminina de origem endócrina. *Arq Bras Endocrinol Metab. São Paulo*, v. 58, n. 2, p.144-152, mar. 2014.